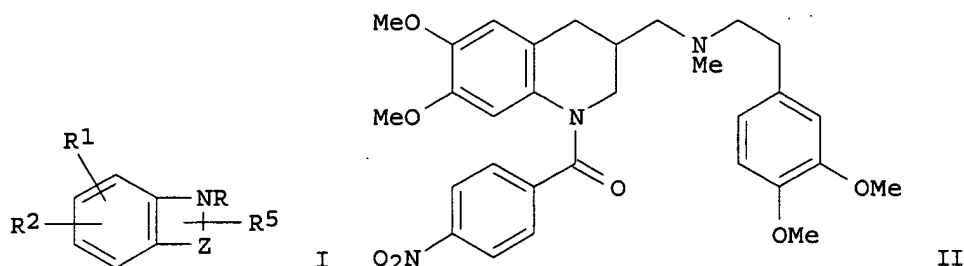


R0133A^{B1}

L1 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS
 AN 1996:590495 CAPLUS
 DN 125:221606
 TI Preparation of N-acyl(aminoalkyl)tetrahydroquinolines and analogs as
 antiarrhythmics
 IN Nadler, Guy Marguerite Marie Gerard; Martin, Michel Jean Roger
 PA Smithkline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques, Fr.
 SO Fr. Demande, 30 pp.
 CODEN: FRXXBL
 DT Patent
 LA French
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	FR 2729144	A1	19960712	FR 1995-102	19950106 <--
OS	MARPAT 125:221606				
GI					



AB Title compds. [I; R = Z1R4; R1,R2 = H, OH, alkyl, alkoxy, etc.; R4 = (hetero)aryl, arylalk(en)yl, etc.; R5 = Z2NR3Z3R6; R3 = H, (cyclo)alkyl, alkenyl; R6 = (hetero)aryl; Z = atoms to complete a ring; Z1 = CO, NHCO, SO2; Z2 = bond, (CH2)1-3; Z3 = alkylene] were prepared Thus, 6,7-dimethoxyquinoline-3-carboxylic acid was amidated by MeNHCH2CH2C6H3(OMe)2-3,4 and the reduced product N-acylated by 4-(O2N)C6H4COCl to give title compound II. Data for effect of 1 prepared I on action potential duration of monkey papillary muscle in vitro were given in graphic form.

R0133

B1

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 729 144

②1 N° d'enregistrement national : 95 00102

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 215/20, 209/14, A 61 K 31/47, 31/40

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 06.01.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.07.96 Bulletin 96/28.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SMITHKLINE BEECHAM
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES — FR.

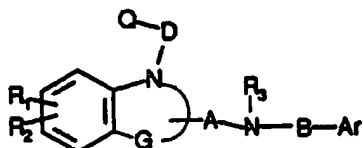
⑦2 Inventeur(s) : NADLER GUY MARGUERITE MARIE
GERARD et MARTIN MICHEL JEAN ROGER.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : CABINET ORES.

⑤4 NOUVELLES DIAMINES, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE
MÉDICAMENTS ET NOTAMMENT EN TANT QU' AGENTS ANTI-ARYTHMIQUES.

⑤7 La présente invention est relative à un composé de
formule (I):



(I)

à leur procédé de préparation et à des compositions
pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) ci-
dessus.

Application dans le traitement et/ou la prophylaxie de
l'arythmie.

FR 2 729 144 - A1



La présente invention est relative à certains nouveaux composés, à des compositions pharmaceutiques contenant ces composés, à un procédé pour la préparation de ces composés et à l'utilisation de ces composés en tant qu'agents thérapeutiques actifs, en particulier dans le traitement d'arythmies cardiaques atriales ou ventriculaires.

Les agents anti-arythmiques sont classés en fonction de leurs effets électrophysiologiques sur la cellule cardiaque (Vaughan-Williams, 1970, 1989) : les agents de classe I bloquent le courant sodium rapide, les agents de classe II sont des agents β -bloqueurs adrénergiques, les agents de classe III bloquent les courants potassium, les agents de classe IV bloquent le courant calcium et les agents de classe V sont des inhibiteurs spécifiques de noeud sinusal.

Une majorité des arythmies ventriculaires et atriales sont en relation avec un circuit de ré-entrée. L'allongement de la période réfractaire du myocarde à l'intérieur ou entourant un tel circuit de ré-entrée est un mécanisme potentiel pour la gestion des arythmies cardiaques.

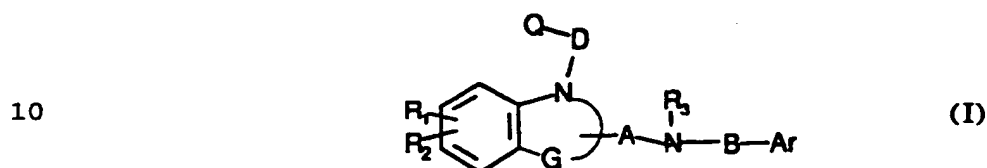
Comme les agents anti-arythmiques de classe III bloquent les courants potassium cardiaques, ils prolongent le processus de repolarisation et augmentent la période réfractaire. En conséquence, les agents de classe III représentent la classe la plus spécifique pour traiter des arythmies de ré-entrée.

Cependant, en raison de leur mécanisme d'action, c'est-à-dire une augmentation dépendant de la concentration de la durée du potentiel d'action cardiaque, des doses plus élevées d'agents anti-arythmiques de classe III peuvent déclencher des arythmies. Ces arythmies, dénommées torsades de pointes, représentent le principal effet nocif pour tous les composés purs de classe III actuellement en cours de mise au point.

Il a été découvert que certaines nouvelles diamines induisent une augmentation auto-limitative de la durée du potentiel d'action cardiaque, liée à un double blocage des canaux cardiaques

calcium et potassium. Elles offrent donc un profil pharmacologique amélioré par rapport aux agents anti-arythmiques purs de classe III et en particulier, elles présentent un faible potentiel pro-arythmique et restaurent rapidement la contractilité du myocarde ischémié.

En conséquence, la présente invention est relative à un composé de formule (I) :



ou à un sel de celui-ci ou à un solvate de ceux-ci, dans laquelle :

- 15 N est un atome d'azote, qui avec G, représente un noyau hétérocyclique saturé ou insaturé de 5, 6 ou 7 chaînons, condensé au cycle benzène adjacent;
- A représente une liaison ou une partie $-(CH_2)_m-$ dans laquelle m est un entier de 1, 2 ou 3;
- 20 B représente un groupe n-alkylène en C₁₋₄ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁₋₆;
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₆, alcène en C₂₋₆ ou cycloalkyle en C₃₋₈;
- 25 D représente un groupe CO, SO₂ ou NH-CO ;
- Q représente un groupe aryle, aralkyle, aralcényle ou aralcynyle, dans lesquels la partie aryle peut ne pas être substituée ou être substituée avec 1 à 5 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe nitro, amino, cyano, carboxy,
- 30 alcoxycarbonyle, alkylamido, alkylsulfonamido, 1H-imidazolyle, alkyle ou alcoxy, ou bien Q représente un groupe substitué ou non substitué choisi parmi les groupes furanyle, pyranyle, thiényl, thiazolyle, imidazolyle, triazolyle ou les équivalents condensés avec un groupe benzo de furanyle, pyranyle, thiényl, thiazolyle,
- 35 imidazolyle, ou triazolyle, indolyle, oxindolyle, indényle,

benzofurazanyle, isoindényle, indazolyle, indolizinyll ou pyridinyle ou cycloalkyle éventuellement condensé avec un groupe aryle;

5 R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxy ou alcoxy, ou, s'ils sont attachés à des atomes de carbone adjacents, les deux R₁ et R₂ peuvent former avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, un noyau hétérocyclique condensé de cinq ou six atomes dans lequel un, deux ou trois de ces atomes sont des atomes d'oxygène
10 ou d'azote; et

Ar représente un groupe aryle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants éventuels sont les R₁ et R₂ définis plus haut, ou Ar bien représente un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué.

Convenablement, l'atome d'azote hétérocyclique et
15 l'atome d'azote de la chaîne sont séparés par 3 ou 4 atomes de carbone.

Convenablement, B représente un groupe -CH₂CH₂-.

Convenablement, D représente un groupe CO.

Convenablement, Q représente un groupe phényle, avantageusement un groupe phényle substitué.

20 Un exemple de substituant pour Q est un groupe nitro, comme un groupe 4-nitro.

Convenablement, un ou les deux groupes R₁ et R₂ représentent un groupe alcoxy, par exemple, un groupe méthoxy, le groupe restant éventuellement étant un atome d'hydrogène..

25 Le terme "alkyle" utilisé ici comprend des groupes alkyles à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 12, avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone et va inclure ces groupes alkyles lorsqu'ils forment une partie d'autres groupes comme des groupes alcoxy ou arylalkyle.

30 Le terme "alcényle" utilisé ici comprend des groupes alkylènes à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 12, avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles liaisons.

35 Le terme "alcynyle" utilisé ici comprend des groupes alcynyl s à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 12,

avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs triples liaisons.

Le terme "aryle" utilisé ici comprend les groupes phényle et naphthyle, de préférence un groupe phényle, et sauf indication contraire, ces groupes sont éventuellement substitués avec un maximum de cinq, de préférence de trois groupes choisis parmi un atome d'halogène, les groupes nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle, alkylamido, alkylsulfonamido, 1H-imidazolyle, alkyle ou alcoxy.

Les groupes hétéroaryles convenables comprennent les groupes indole, benzofurane, benzofurazane et benzothiophène, substitués de la façon décrite ici en ce qui concerne le groupe aryle.

Le terme "cycloalkyle" utilisé ici comprend des liaisons carbone-carbone de groupe cycloalkyle de 4 à 7 atomes de carbone.

Le terme "halogène" utilisé ici comprend les atomes de fluor, chlore ou brome.

L'expression "arythmie cardiaque" utilisée ici englobe une quelconque modification du rythme normal des battements du coeur, incluant sans limitation, arythmie sinusale, battement cardiaque prématuré, bloc cardiaque, fibrillation, flutter, tachycardie, tachycardie paroxystique et contractions ventriculaires prématurées.

Les composés de formule (I) peuvent posséder des atomes de carbone chiraux et existent donc sous plus d'une forme stéréoisomère. L'invention englobe l'une quelconque des formes stéréoisomères, incluant les énantiomères des composés de formule (I) et leurs mélanges, y compris les racémates. Les différentes formes stéréoisomères peuvent être résolues ou séparées les unes des autres par des méthodes classiques, ou bien un quelconque isomère donné peut être obtenu par des synthèses classiques stéréospécifiques ou asymétriques.

Les sels convenables des composés de formule (I) comprennent les sels acceptables du point de vue pharmaceutique.

Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides formés avec des acides minéraux acceptables du point de vue

pharmaceutique, comme les acides chlorhydrique, bromhydrique, borique, phosphorique, sulfurique et des acides organiques acceptables du point de vue pharmaceutique, comme les acides acétique, tartrique, maléique, citrique, succinique, benzoïque, 5 ascorbique, méthane sulfonique, α -céto-glutarique, α -glycérophosphorique et glucose-1-phosphorique. Le sel d'addition d'acide préféré est un chlorhydrate.

Des sels acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent aussi des sels quaternaires. Des exemples de sels 10 quaternaires comprennent ces composés quaternisés par des composés tels que ceux de formule RY-T dans laquelle RY est un groupe alkyle en C₁₋₆, phényl-alkyle en C₁₋₆ ou cycloalkyle en C₅₋₇ et T est un radical correspondant à un anion d'un acide. Des exemples convenables de RY comprennent les groupes méthyle, éthyle et n- et 15 iso-propyle, ainsi que les groupes benzyle et phénéthyle. Convenablement, T est un halogénure tel que chlorure, bromure et iodure.

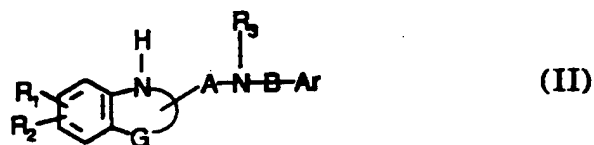
Des sels acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent aussi des N-oxydes acceptables du point de vue 20 pharmaceutique et l'invention les englobe donc.

Les composés de formule (I) et leurs sels peuvent aussi former des solvates, en particulier des solvates acceptables du point de vue pharmaceutique, comme les hydrates, et la présente invention s'étend à ceux-ci et en particulier aux solvates acceptables du point de 25 vue pharmaceutique.

Les sels ou solvates des composés de formule (I) qui ne sont pas acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être utiles comme intermédiaires dans la préparation de sels ou solvates acceptables du point de vue pharmaceutique de composés de formule 30 (I) ou des composés de formule (I) eux-mêmes, et en tant que tels, forment un aspect de la présente invention.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci, ou un solvate de ceux-ci, peut être préparé par réaction d'un composé de formule (II) :

6



5

dans laquelle A, B, G, R₁, R₂, R₃ et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I),
avec un composé de formule (III) :



- 10 dans laquelle Q est tel que défini en relation avec la formule (I) et :
- (a) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe CO ou SO₂, L₁ représente COX ou SO₂X respectivement, dans lesquels X est un groupe mobile comme un atome d'halogène; et
 - (b) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe NH-CO, L₁ représente le groupe -N=C=O;
- 15 et ensuite, si cela est requis, réalisation d'une ou de plusieurs des étapes éventuelles suivantes :
- (i) conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I);
 - 20 (ii) préparation d'un sel du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci.

Les conditions de réaction utilisées pour la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) sont des conditions classiques appropriées à la nature du réactif utilisé; en

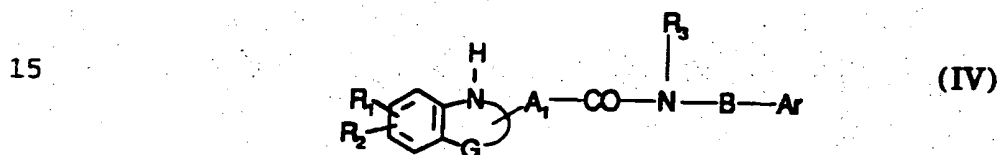
25 général cependant, la réaction peut être conduite dans un solvant inerte, comme le chlorure de méthylène, à une quelconque température convenable fournissant une vitesse convenable de formation du produit désiré, en général avec refroidissement ou à une température ambiante, commodément à 0°C ou à la température

30 ambiante et de préférence en présence d'une base comme la triéthylamine.

Les composés de formule (III) sont des composés connus disponibles industriellement ou qui peuvent être obtenus par des

procédures analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple, des composés de formule (III) dans laquelle L₁ représente un groupe CO-X peuvent être préparés selon des procédures décrites dans *Organic Syntheses Coll. Vol. I*, page 394 et *Organic Syntheses Coll. Vol. III*, page 29; des composés de formule (III) dans laquelle L₁ représente un groupe SO₂-X peuvent être préparés selon des procédures décrites dans *Organic Syntheses Coll. Vol. VIII*, page 104 et des composés de formule (III) dans laquelle L₁ représente un groupe -N=C=O peuvent être préparés selon des procédures décrites dans *Organic Syntheses Coll. Vol. III*, page 846.

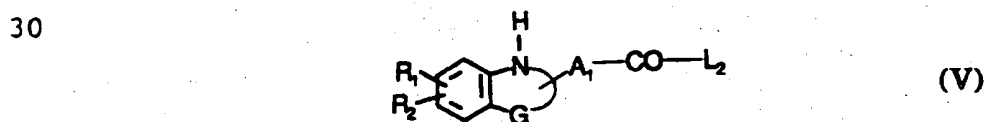
Les composés de formule (II) peuvent être préparés par réduction de composés de formule (IV) :



dans laquelle B, G, R₁, R₂, R₃ et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I) et A₁ représente une partie -(CH₂)_{m-1}- dans laquelle m est tel que défini en relation avec la formule (I).

Les composés de formule (II) dans laquelle G et N forment ensemble un noyau saturé peuvent être de préférence préparés par réduction catalytique d'un composé de formule (II) dans laquelle G et N forment ensemble un noyau insaturé de la façon qui est illustrée ci-dessus.

Les composés de formule (IV) peuvent être préparés par condensation d'un composé de formule (V) :



dans laquelle G, A₁, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (IV) et L₂ représente un groupe mobile, comme un atome d'halogène, avec

8

un composé de formule (VI) :



- 5 dans laquelle B, R₃ et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I).

Les composés de formule (V) peuvent être préparés à partir des acides carboxyliques correspondants selon des procédures connues, par exemple, telles que décrites dans *Organic Syntheses*
 10 Coll. Vol. I, page 394 et *Organic Syntheses* Coll. Vol III, page 29.

Les acides carboxyliques correspondant aux composés de formule (V) dans laquelle G et N forment ensemble un noyau insaturé, sont des composés connus ou ils sont préparés selon des procédures analogues à celles qui sont décrites pour préparer les
 15 composés connus, comme cela est indiqué dans *Bull. Chem. Soc. Japan* 1966, 39, 195 ou *Synthesis* 1973, 48.

Les composés de formule (VI) sont des composés connus ou ils peuvent être obtenus selon des procédures analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple, telles
 20 qu'elles sont décrites dans EP 0.233.762.

On notera que dans l'une quelconque des réactions mentionnées plus haut, tout groupe réactif présent dans la molécule de substrat peut être protégé selon une pratique chimique classique.

Des groupes protecteurs convenables dans l'une
 25 quelconque des réactions mentionnées plus haut sont ceux qui sont habituellement utilisés dans l'art. Les procédés de formation et d'élimination de ces groupes protecteurs sont les procédés classiques appropriés à la molécule à protéger.

Comme cela est mentionné plus haut, il est indiqué que
 30 les composés de l'invention ont d'utiles propriétés thérapeutiques. La présente invention fournit donc un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles en tant que substance thérapeutique active.

35 Plus particulièrement, la présente invention fournit un

composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque, comme l'arythmie ventriculaire et aussi des troubles ischémiques du rythme.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peuvent être administrés *per se* ou, de préférence, sous forme d'une composition pharmaceutique comprenant aussi un support acceptable du point de vue pharmaceutique.

En conséquence, la présente invention fournit aussi une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable du point de vue pharmaceutique pour ceux-ci.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, sont normalement administrés sous forme de dose unitaire.

Une quantité efficace pour traiter les troubles indiqués plus haut dépend de facteurs tels que l'efficacité d'un composé de formule (I), la nature particulière du sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique ou du solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique qui est choisi, la nature et la gravité des troubles à traiter et le poids du mammifère. Cependant, une dose unitaire contient normalement 0,1 à 500 mg, par exemple, 2 à 50 mg du composé de l'invention. Les doses unitaires sont normalement administrées une ou plusieurs fois par jour, par exemple, 2, 3, 4, 5 ou 6 fois par jour, plus habituellement 2 à 4 fois par jour, de telle sorte que la dose totale quotidienne se trouve dans la gamme, pour un adulte de 70 kg, de 0,1 à 2500 mg, plus généralement de 50 à 2000 mg, par exemple de 10 à 75 mg, c'est-à-dire dans la gamme d'environ 0,002 à 35 mg/kg/jour, plus généralement de 1 à 30 mg/kg/jour, par

exemple, de 0,15 à 1 mg/kg/jour.

Dans la gamme de dosage indiquée plus haut, aucun effet toxicologique n'est rapporté pour les composés de la présente invention.

5 Dans un tel traitement, le composé peut être administré par une quelconque voie convenable, par exemple, par voie orale, parentérale ou topique. Pour une telle utilisation, le composé est normalement employé sous la forme d'une composition pharmaceutique en association avec un support, un diluant et/ou un
10 excipient pharmaceutique utilisable en médecine humaine ou vétérinaire, quoique la forme exacte de la composition dépende bien sûr du mode d'administration.

Les compositions sont préparées par mélange et adaptées convenablement pour l'administration orale, parentérale ou topique,
15 et en tant que telles, peuvent être sous la forme de comprimés, de gélules, de préparations liquides orales, de poudres, de granules, de pastilles, de poudres à reconstituer, de solutions ou de suspensions à injecter ou à perfuser, de suppositoires et de dispositifs transdermiques. Les compositions administrables par voie orale sont
20 préférées, en particulier les compositions orales façonnées, puisqu'elles sont plus commodes pour un usage général.

Les comprimés et les gélules pour l'administration orale sont généralement présentés en dose unitaire, et contiennent des excipients classiques comme des agents liants, des charges, des
25 diluants, des agents d'empastillage, des lubrifiants, des agents de désagrégation, des colorants, des arômes et des agents mouillants. Les comprimés peuvent être enrobés selon des méthodes bien connues dans l'art.

Les charges convenables utilisables comprennent une
30 cellulose, le mannitol, le lactose et d'autres agents analogues. Des agents de désagrégation convenables comprennent un amidon, une polyvinylpyrrolidone et des dérivés d'amidon comme un amidon glycolate de sodium. Des lubrifiants convenables comprennent, par exemple, le stéarate de magnésium. Des agents mouillants
35 convenables acceptables du point de vue pharmaceutique

comprennent le lauryl sulfate de sodium.

Les compositions orales solides peuvent être préparées par des procédures classiques de mélange, remplissage, empastillage ou similaire. Des opérations de mélange répétées peuvent être
5 utilisées pour distribuer l'agent actif dans les compositions mettant en oeuvre de grandes quantités de charges. Ces opérations sont bien sûr, classiques dans l'art.

Les préparations liquides orales peuvent être sous la forme, par exemple, d'élixirs, de sirops, d'émulsions, de solutions ou
10 de suspensions dans l'eau ou l'huile, ou peuvent être présentées sous forme d'un produit sec à reconstituer avec de l'eau ou un autre véhicule convenable avant emploi. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques comme des agents de suspension, par exemple, le sorbitol, un sirop, une méthylcellulose, une gélatine, une
15 hydroxyéthyl cellulose, une carboxyméthyl cellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des graisses comestibles hydrogénées; des agents émulsifiants, par exemple, la lécithine, le monooléate de sorbitane ou l'acacia; des véhicules non-aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles), par exemple, une huile
20 d'amande, une huile de coco fractionnée, des esters huileux tels que de glycérine, de propylène glycol ou d'alcool éthylique; des conservateurs, par exemple, le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique, et si cela est désiré, des agents colorants ou des parfums classiques.

25 Pour l'administration parentérale, on prépare des formes liquides de dosage unitaire en utilisant le composé de la présente invention et un véhicule stérile. En fonction du véhicule et de la concentration mis en oeuvre, le composé peut être en solution ou en suspension dans le véhicule. Les solutions parentérales sont
30 normalement préparées par dissolution du composé actif dans un véhicule et stérilisation par filtration avant introduction de ces solutions dans une fiole ou une ampoule convenable, laquelle est fermée hermétiquement. Il est avantageux de pouvoir dissoudre aussi dans le véhicule, des agents adjuvants comme un anesthésique local,
35 un conservateur et des tampons. Pour augmenter la stabilité, la

composition peut être congelée après introduction dans la fiole et l'eau éliminée sous vide.

Les suspensions parentérales sont préparées pratiquement de la même façon, sauf que le composé actif est mis en suspension dans le véhicule au lieu d'y être dissous et que la
5 stérilisation est faite par exposition à de l'oxyde d'éthylène avant la mise en suspension dans le véhicule stérile. Il est avantageux d'inclure un agent tensioactif ou un agent mouillant dans la composition pour faciliter une distribution uniforme du composé actif.

10 Pour l'administration topique, la composition peut être mise sous forme de pommade transdermique ou de timbre pour la distribution systémique du composé et peut être préparée de façon classique, par exemple, comme cela est décrit dans les manuels classiques, tels que "Dermatological Formulations", B.W. Barry
15 (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Dekker) ou "Harry's Cosmetology" (Leonard Hill Books).

De plus, ces compositions peuvent contenir d'autres agents actifs comme des agents anti-hypertenseurs et des diurétiques.

Comme cela est de pratique courante, les compositions
20 sont habituellement accompagnées d'un mode d'emploi écrit ou imprimé utile pour le traitement médical concerné.

L'expression "acceptable du point de vue pharmaceutique" utilisée ici, englobe les composés, les compositions et les composants à usage humain et vétérinaire, par exemple,
25 l'expression "sel acceptable du point de vue pharmaceutique" englobe un sel acceptable du point de vue vétérinaire.

La présente invention fournit de plus une méthode pour le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des
30 troubles ischémiques du rythme chez un mammifère humain ou non humain, qui comprend l'administration à un mammifère humain ou non humain en ayant besoin, d'une quantité efficace non toxique d'un composé de formule générale (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable
35 du point de vue pharmaceutique.

Le composant actif peut être commodément administré sous forme d'une composition pharmaceutique telle que définie plus haut, et ceci forme un aspect particulier de la présente invention.

5 Dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie et/ou des troubles ischémiques de l'arythmie, le composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peuvent être pris en des doses telles que décrites plus haut.

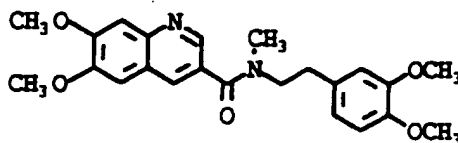
10 Des régimes d'administration analogues conviennent pour le traitement et/ou la prophylaxie de mammifères non humains.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-
15 ci acceptable du point de vue pharmaceutique, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire et aussi des troubles ischémiques du rythme.

Les exemples suivants illustrent davantage la présente
20 invention sans la limiter d'aucune façon.

Description 1**6,7-Diméthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-3-quinoléinecarboxamide**

5

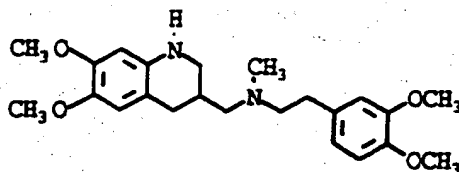


D1

- 10 Une quantité de 4,7 g (37,1 mmoles) de chlorure d'oxalyle est ajoutée goutte-à-goutte, sous agitation et à température ambiante, à une suspension de 5 g (18,5 moles) d'acide 6,7-diméthoxy-3-quinoléinecarboxylique dans 60 ml de chlorure de méthylène contenant une goutte de DMF, sous agitation à la température
- 15 ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures, puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 50 ml de chlorure de méthylène et refroidi à 0°C avant d'être additionné, goutte-à-goutte, d'une solution de 2,98 g (14,8 mmoles) de N-3,4 diméthoxybenzène-éthanamine et de 3,37 g (33,3 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml de
- 20 chlorure de méthylène. L'agitation est maintenue pendant 16 heures, tandis que le mélange réactionnel est laissé atteindre la température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite lavé à l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à nouveau à l'eau, puis la phase organique est séchée sur MgSO₄. Le solvant est concentré sous
- 25 vide et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange de chlorure de méthylène/méthanol d'abord 99/1, puis 97/3, pour donner 5,8 g (96,7%) du produit attendu sous forme d'huile brun jaune. Ce produit contient encore quelques impuretés mais est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.
- 30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) : δ = 2,62-2,99 (m, 2H, CH₂); 3,08 (s, 3H, NCH₃); 3,26-3,52 (m, 2H, CH₂); 3,73 et 3,92 (2s, 12H, 4xOCH₃); 6,49-6,97 (m, 3H, 3xAr); 7,12-7,52 (m, 3H, 3xAr); 8,35 (s, 1H, Ar) ppm.

Description 2**1,2,3,4-Tétrahydro-6,7-diméthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-3-quinoléinéméthanamine**

5



D2

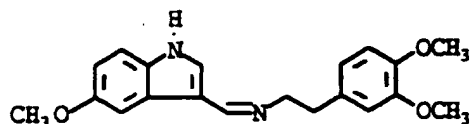
10

- Une quantité de 2,76 g (73,1 mmoles) de borohydrure de sodium est ajoutée à une solution de 2 g (4,9 mmoles) de 6,7-diméthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-3-quinoléinecarboxamide (D1) dans 50 ml de dioxane sous agitation.
- 15 Cette solution est refroidie à 0°C, puis 4,38 g (73,1 mmoles) d'acide acétique sont ajoutés goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé pendant 16 heures à reflux, puis versé sur 50 ml d'eau glacée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4x50ml) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de
- 20 chlorure de sodium, puis séchée sur MgSO₄ et finalement concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué par un mélange 99/1 de chlorure de méthylène/méthanol pour donner 657 mg (29%) du produit désiré sous forme d'une huile jaune pâle.
- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,86-2,04 (m, 1H, CH); 2,10-2,35 (m, 2H, CH₂); 2,24 (s, 3H, NCH₃); 2,45-2,85 (m, 7H, 3,5xCH₂); 3,05-3,26 (m, 1H, 0,5xCH₂); 3,59, 3,63, 3,70 et 3,73 (4s, 12H, 4xOCH₃); 5,19 (s, 1H, échange avec D₂O, NH); 6,11(s, 1H, Ar); 6,45 (s, 1H, Ar); 6,70 (d, 1H, J=8,2 Hz, Ar); 6,75-6,88 (m, 2H, 2xAr) ppm.

Description 3

[(5-Méthoxy-1H-indol-3-yl)méthylène]-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-amine

5



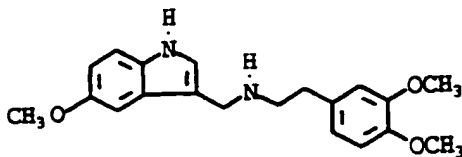
D3

Un mélange de 0,876 g (5 mmoles) de 5-indol-3-carboxaldéhyde, de 0,905 g (5 mmoles) de 3,4-diméthoxybenzène éthanamine, de 40 ml de toluène et de quelques mg d'acide p-toluènesulfonique, est chauffé à reflux pendant 2 heures tandis que l'eau formée est piégée par un appareil Dean-Stark. Le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

20

Description 4

5-Méthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-1H-indole-3-méthaneamine



D4

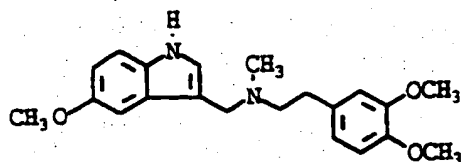
25

Une solution de [(5-méthoxy-1H-indol-3-yl)-méthylène]-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-amine brute D3 dans 20 ml d'éthanol et 20 ml d'acide acétique est refroidie par un bain de glace, puis additionnée de 0,285 g (7,5 mmoles) de borohydrure de sodium. Le mélange est agité une nuit à température ambiante, puis dilué avec 100 ml d'eau et alcalinisé avec du NaOH 5N. Le mélange est extrait deux fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée trois fois avec 50 ml d'eau, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide pour donner 1,7 g du produit désiré, pur d'après une chromatographie en couche mince et utilisé tel quel dans l'étape suivante.

35

Description 5**5-Méthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-N-méthyl-1H-indol-3-méthaneamine**

5



D5

10 Une solution de 1,7 g (5 mmoles) de 5-méthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-1H-indole-3-méthaneamine brute D4 dans 10 ml de méthanol est refroidie dans un bain de glace, puis additionnée de 0,175 g d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40%. L'agitation est poursuivie pendant une heure à 10°C, puis 0,15 g de borohydrure de sodium est ajouté à cette température et l'agitation est poursuivie pendant encore 30 minutes. Le mélange réactionnel est laissé

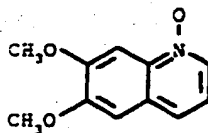
15 atteindre la température ambiante, dilué par 50 ml d'eau et extrait par 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois avec 50 ml d'eau, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le résidu

20 est purifié par chromatographie sur gel de silice élué d'abord par de l'acétate d'éthyle pur, puis par un mélange 9/1 d'acétate d'éthyle/méthanol pour donner 1,4 g (79%) du produit désiré sous forme d'huile.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : δ = 2,19 (s, 3H, NCH_3); 2,57-2,61 (m, 2H, CH_2); 2,69-2,73 (m, 2H, CH_2); 3,64 (s, 2H, CH_2); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 3,69 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$); 6,67-6,83 (m, 4H, Ar); 7,03 (d, 1H, $J=2,3\text{Hz}$, Ar); 7,16 (d, 1H, $J=2,3\text{Hz}$, Ar); 7,22 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$, Ar); 10,72 (s, 1H, échange avec D_2O , NH) ppm.

Description 6**6,7-Diméthoxyquinoléine-1-oxyde**

35



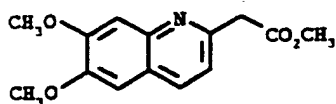
D6

Une solution de 4,8 g (25 mmoles) de 6,7-diméthoxy-quinoléine et 2,3 ml de peroxyde d'hydrogène aqueux à 30% dans 15 ml d'acide acétique, est agitée à 70°C pendant 4 heures. Une quantité supplémentaire de 2,3 ml de peroxyde d'hydrogène aqueux à 30% est
 5 ajoutée et l'agitation est maintenue à la même température pendant 18 heures. L'acide acétique est concentré sous vide et 50 ml d'eau sont ajoutés. Le mélange est rendu basique avec de l'hydroxyde de sodium, puis extrait avec du chlorure de méthylène. La solution organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est trituré dans
 10 de l'éther de di-(2-méthyléthyle) pour fournir 4,4 g (86,3%) du composé désiré sous forme de cristaux beiges. P.f. = 136°C.
 RMN de ¹H (CDCl₃) : δ : 4,01 et 4,08 (2s, 6H, 2xOCH₃); 7,08 (s, 1H, Ar); 7,18 (dd, 1H, J₁=8,3 Hz, J₂=6,1 Hz, Ar); 7,62 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,07 (s, 1H, Ar); 8,43 (d, 1H, J = 6,1 Hz, Ar) ppm.

15

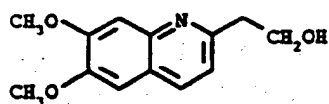
Description 7**6,7-Diméthoxy-2-quinoléine-acétate de méthyle**

20



D7

Un mélange de 4,4 g (21 mmoles) de 6,7-diméthoxy-quinoléine-1-oxyde (D6) et de 5,9 ml (52 mmoles) de 3-oxobutanoate de méthyle dans 20 ml d'anhydride acétique est agité à 40-45°C pendant 16 heures et ensuite versé dans de l'eau glacée. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et repris dans le chlorure de méthylène. La solution organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est
 25 repris dans 60 ml de méthanol et chauffé à reflux pendant 3 heures. Le solvant est concentré sous vide pour fournir 4,05 g (73,8%) du composé désiré.
 RMN de ¹H (CDCl₃) : δ : 3,73 (1s, 3H, CO₂CH₃); 4,00-4,15 (m, 8H, CH₂CO₂ et 2xOCH₃); 7,04 (s, 1H, Ar); 7,29 (d, 1H, J = 8,0 Hz, Ar); 7,42
 35 (s, 1H, Ar); 7,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ppm.

Description 8**6,7-Diméthoxy-2-quinoléine-éthanol**

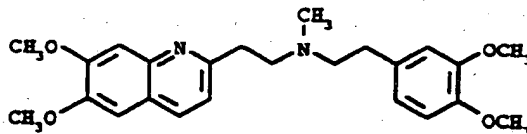
D8

Une quantité de 2,25 g (8,6 mmoles) de 6,7-diméthoxy-2-quinoléine-acétate de méthyle (D7) en solution dans un mélange de 5 ml de THF et de 40 ml d'éther diéthylique est ajouté goutte-à-goutte dans un mélange de 0,59 g (15,3 mmoles) d'hydrure aluminolithique dans 60 ml d'éther éthylique agité et refroidi à 0-5°C. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 2 heures et refroidi à nouveau à 0-5°C avant addition prudente de 0,6 ml d'eau, 0,6 ml d'hydroxyde de sodium aqueux à 15% et 1,8 ml d'eau. Le précipité est séparé par filtration, lavé avec de l'éther diéthylique, puis dans du chlorure de méthylène et les solutions organiques sont mélangées et concentrées sous vide. Le résidu est trituré dans de l'éther de di(2-méthylpropyle) pour donner 1,5 g (74,8%) du composé désiré.

RMN de ^1H (CDCl_3) : δ : 3,15 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz, CH_2); 4,0 et 4,03 (2s, 6H, 2xOCH₃); 4,12 (t, 2H, $J = 5,8$, CH_2); 4,30-5,10 (large bande, 1H, éch. avec D_2O , OH); 7,02 (s, 1H, Ar); 7,15 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, Ar); 7,35 (d, 1H, Ar); 7,94 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz) ppm.

Description 9

6,7-Diméthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-2-quinoléine-éthanamine



D9

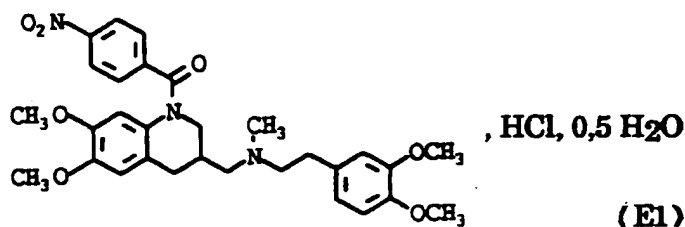
Une quantité de 0,84 g (7,3 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle est ajoutée goutte-à-goutte à un mélange de 1,47 g (6,3 mmoles) de 6,7-diméthoxy-2-quinoléine-éthanol (D8) et de 0,96 g (9,5 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml de chlorure de méthylène

agité et le mélange est refroidi à 0 C. Le mélange est agité pendant une heure supplémentaire, puis lavé à l'eau, séché sur MgSO₄ et concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 8/2 de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle, puis un mélange 95/5 de chlorure de méthylène et de méthanol et ensuite trituré dans de l'éther diéthylique. Le composé ainsi purifié est ensuite ajouté à un mélange agité de 0,59 g (2,9 mmoles) de 3,4-diméthoxy-N-méthyl-benz ne thanamine et de 0,29 g (3,5 mmoles) d'acétate de sodium dans 10 ml d'un mélange 1/1 de méthanol et d'eau avant d'être chauffé à reflux pendant 3 heures. Une quantité supplémentaire de 0,15 g (1,77 mmole) de 3,4-diméthoxy-N-méthyl-benz ne thanamine est ensuite ajoutée et le mélange correspondant est agité à reflux pendant 16 heures. Le solvant est concentré sous vide et le résidu est repris dans du chlorure de méthylène, puis lavé à deux reprises avec de l'eau, séché sur MgSO₄ et concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 95/5/1 de chlorure de méthylène, de méthanol et d'ammoniaque aqueuse concentrée pour fournir 0,69 g (27%) du produit désiré sous forme d'une huile brun clair.

RMN de ¹H (CDCl₃) :   : 2,47 (s, 3H, CH₃N); 2,65-2,85 (m, 4H, 2xCH₂N); 2,90-3,25 (m, 4H, 2xCH₂); 3,85 (m, 6H, 2xOCH₃); 4,00 et 4,03 (2s, 6H, 2xCH₃O); 6,65-6,85 (m, 3H, Ar); 7,02 (s, 1H, Ar); 7,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz, Ar); 7,38 (s, 1H, Ar); 7,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz) ppm.

Exemple 1

Chlorhydrate h mihydrat  de [1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-3-[[[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-méthylamino] méthyl]-1-quinol nyl]-(4-nitrophényl)-méthanone



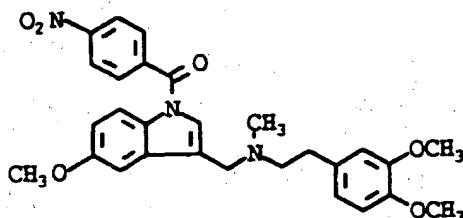
Une solution de 0,70 g (3,8 mmoles) de chlorure de 4-nitrobenzoyle dans 40 ml de chlorure de méthylène est ajoutée goutte-à-goutte, sous agitation, à une solution refroidie à 0°C, de 1,2 g (3 mmoles) de 1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-3-quinoléinéméthanamine (D2) et de 0,385 g (3,8 mmoles) de triéthylamine dans 40 ml de chlorure de méthylène. L'agitation est poursuivie pendant 16 heures tandis que le mélange est laissé atteindre la température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé deux fois par 20 ml d'eau, puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice successivement par élution avec un mélange 99/1 de chlorure de méthylène/méthanol, puis avec un mélange 99/0,5/0,5 de chlorure de méthylène, de méthanol et de triéthylamine et finalement avec le même mélange dans les proportions 99,6/0,2/0,2. La base obtenue est salifiée dans le méthanol par addition d'une solution d'HCl anhydre dans l'éther diéthylique pour donner 298 mg (17%) du produit désiré sous forme d'une mousse orange.

P.f. = 120°C

RMN de ¹H (DMSO-d₆) : δ = 2,58-2,78(m, 2H, CH₂); 2,87 (s, 3H, NCH₃); 2,93-3,43 (m, 7H, 3xCH₂, CH); 3,62-3,88 et 4,08-4,39 (2m, 2H, CH₂); 3,73 (s, 12H, 4xOCH₃); 6,72-6,98 (m, 5H, 5xAr); 7,64 (d, 2H, J=8,4Hz, 2xAr); 8,22 (d, 2H, J=8,4Hz, 2xAr), 10,12 (s large, 1H, échange avec D₂O, NH⁺) ppm.

Exemple 2

[5-Méthoxy-3-[[[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-méthylamino] méthyl]-1H-indolyl]-(4-nitrophényl)-méthanone.



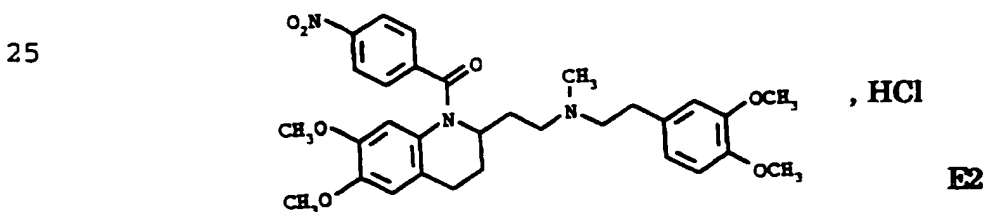
Une quantité de 0,189 g (7,8 mmol s) de NaH (dispersion

à 55% dans une huile minérale) est ajoutée à 10°C à une solution de 1,4 g (4 mmoles) de 5-méthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-1H-indol-3-méthaneamine (D5) dans 30 ml de DMF, puis l'agitation est maintenue pendant une heure. Une solution de 0,75 g (4 mmoles) de chlorure de p-nitrobenzoyle dans 5 ml de DMF est alors ajoutée goutte-à-goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures. Le mélange est concentré sous vide et le résidu est redissous dans 75 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée trois fois avec 50 ml d'eau, séchée sur MgSO₄, puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice successivement élué d'abord avec de l'acétate d'éthyle pur, puis avec un mélange 4/1 de chlorure de méthylène/acétate d'éthyle pour donner 0,150 g (7.5%) du produit désiré.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) : δ = 2,19 (s, 3H, NCH₃); 2,61-2,70 (m, 4H, 2xCH₂); 3,60 (s, 2H, CH₂); 3,66(s, 3H, OCH₃); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 6,66-6,81 (m, 3H, 3xAr); 7,00 (dd, 1H, J=8,9Hz, J'=2,3Hz, Ar); 7,16 (s, 1H, Ar); 7,19 (d, 1H, J=2,3Hz, Ar); 8,00 (d, 2H, J=8,5Hz, 2xAr); 8,20 (d, 1H, J=8,9Hz, Ar); 8,40 (d, 2H, J=8,5Hz, 2xAr) ppm.

Exemple 3

Chlorhydrate de [1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-2-[2-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-méthylamino]-éthyl]-1-quinolényl]-(4-nitrophényl)-méthanone.



30 Une quantité de 0,64 g (1,56 mmole) de 6,7-diméthoxy-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]-N-méthyl-2-quinoléine-éthanamine (D9) dans 40 ml d'éthanol et 0,3 ml de chloroforme, est hydrogénée sur 150 mg de PtO₂ à 30°C sous une pression de 30 bars. Le catalyseur est séparé par filtration et le solvant est concentré sous vide. Le résidu est repris dans l'eau et la solution est alcalinisée avec du NaOH aqueux,

35

- puis extraite avec du chlorure de méthylène, séchée sur MgSO_4 , puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange 95/5 de chlorure de méthylène et de méthanol, puis repris dans 10 ml de chlorure de méthylène et 56 mg (0,55 mmole) de triéthylamine, agité et refroidi à 0-5°C avant addition de 102 mg (0,55 mmole) de chlorure de 4-nitrobenzoyl. Le mélange est agité pendant 2 heures à 5-10°C, puis lavé à l'eau, séché sur MgSO_4 et concentré sous vide. Le résidu est purifié deux fois par chromatographe sur gel de silice avec un mélange 95/5 de chlorure de méthylène et de méthanol, puis un mélange 8/2/0,7 de chlorure de méthylène, d'acétate d'éthyle et de méthanol. Il est salifié dans du méthanol par addition d'une solution de HCl anhydre dans l'éther diéthylique, puis trituré à quatre reprises dans l'éther diéthylique pour fournir 139 mg (15% du composé désiré sous forme de cristaux jaunes. P.f. =120-130°C.
- RMN de ^1H (DMSO-d_6) : δ =1,50-2,50 (m, 4H, 2x CH_2); 2,65-2,85 (m, 5H, CH_2 et NCH_3); 2,85-3,05 (m, 2H, CH_2); 3,05-3,40 (m, 7H, 2x CH_2 et OCH_3); 3,71, 3,72 et 3,74 (3s, 9H, 3x OCH_3); 4,60-4,95 (m, 1H, CHNCO); 6,10-6,25 (s, 1H, Ar); 6,65-7,00 (m, 4H, Ar); 7,40-7,65 (m, 2H, Ar); 8,10-8,25 (m, 2H, Ar); 10,15-10,45 (bande large, 1H, éch. avec D_2O , NH^+) ppm.

Données pharmacologiques

Méthodologie

Des cobayes (pesant 300 à 350 g) sont anesthésiés par injection intraveineuse de pentobarbital sodique (60 mg/kg). Après thoracotomie, le cœur est rapidement excisé et placé dans une solution de Tyrode oxygénée. Les muscles papillaires sont prélevés dans le ventricule droit. Les préparations sont ensuite fixées dans la base silastique d'un bain d'organe de 5 ml et perfusées avec de la solution de Tyrode oxygénée, maintenue à $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

- 10 La solution de Tyrode modifiée (pH 7,35) a la composition suivante (mM) : NaCl 125; KCl 4,0; MgCl_2 0,5; CaCl_2 1,8; NaHCO_3 24; NaH_2PO_4 0,9 et glucose 5,5. La solution est amenée à l'équilibre avec un mélange gazeux de 95% O_2 /5% CO_2 .

- 15 Après une période de stabilisation d'au moins une heure, les potentiels d'action transmembranaires sont enregistrés avec des microélectrodes classiques (10 M Ω) raccordées à un amplificateur à haute impédance d'entrée (BIOLOGIC VF 180). Des stimuli extérieurs sont envoyés à la préparation avec des électrodes bipolaires en platine placées à une extrémité du muscle. La durée de l'impulsion est de 1 ms et l'amplitude est de deux fois le seuil. La longueur du cycle de base est de 1000 ms (stimulateur PULSAR 6i). Les signaux sont surveillés sur un oscilloscope à stockage (GOULD 1602) et simultanément enregistrés sur un enregistreur à bande numérique (BIOLOGIC DTR 1200) pour une analyse ultérieure.

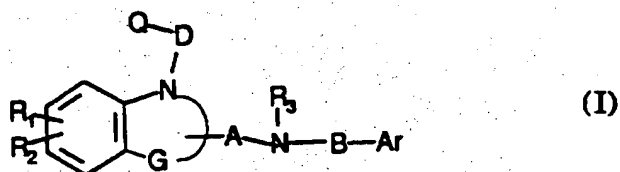
- 25 Le potentiel de membrane au repos (RMP) et l'amplitude du potentiel d'action (APA) sont mesurés, ainsi que les durées du potentiel d'action (APD) à une repolarisation de 30, 50 et 90% (APD 30, APD 50 et APD 90, respectivement). Les enregistrements sont effectués après 30 minutes de mise à l'équilibre pour chaque concentration. Seules les informations pour lesquelles le même empalement est maintenu pendant l'expérience entière, sont utilisées pour l'analyse.
- 30

25

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :

5



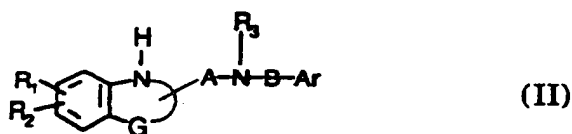
ou sel de celui-ci ou solvate de ceux-ci, dans laquelle :

- 10 N est un atome d'azote, qui avec G, représente un noyau hétérocyclique saturé ou insaturé de 5, 6 ou 7 chaînons, condensé au cycle benzène adjacent;
- A représente une liaison ou une partie $-(CH_2)_m-$ dans laquelle m est un entier de 1, 2 ou 3;
- 15 B représente un groupe n-alkylène en C1-4 dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C1-6;
- R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-6, alcène en C2-6 ou cycloalkyle en C3-8;
- 20 D représente un groupe CO, SO₂ ou NH-CO;
- Q représente un groupe aryle, aralkyle, aralcényle ou aralcynyle, dans lesquels la partie aryle peut ne pas être substituée ou être substituée avec 1 à 5 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe nitro, amino, cyano, carboxy,
- 25 alcoxycarbonyle, alkylamido, alkylsulfonamido, 1H-imidazolyle, alkyle ou alcoxy, ou bien Q représente un groupe substitué ou non substitué choisi parmi les groupes furanyle, pyranyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle, triazolyle ou les équivalents condensés avec un groupe benzo de furanyle, pyranyle, thiényle, thiazolyle,
- 30 imidazolyle, ou triazolyle, indolyle, oxoindolyle, indényle, benzofurazanyle, isoindényle, indazolyle, indolizinyne ou pyridinyle ou cycloalkyle éventuellement condensé avec un groupe aryle;
- R1 et R2 représentent chacun indépendamment un atome

d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxy ou alcoxy, ou, s'ils sont attachés à des atomes de carbone adjacents, les deux R₁ et R₂ peuvent former avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, un noyau hétérocyclique condensé de cinq à six atomes dans lequel un, deux ou trois de ces atomes sont des atomes d'oxygène ou d'azote; et

Ar représente un groupe aryle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants éventuels sont les R₁ et R₂ définis plus haut, ou bien Ar représente un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué.

2. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou d'un sel de celui-ci, ou d'un solvate de ceux-ci, lequel procédé est caractérisé par la réaction d'un composé de formule (II):



dans laquelle A, B, G, R₁, R₂, R₃ et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I), avec un composé de formule (III) :



dans laquelle Q est tel que défini en relation avec la formule (I) et :

- (a) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe CO ou SO₂, L₁ représente COX ou SO₂X respectivement, dans lesquels X est un groupe mobile comme un atome d'halogène; et
- (b) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe NH-CO, L₁ représente le groupe -N=C=O;

et ensuite, si cela est requis, la réalisation d'une ou de plusieurs des étapes éventuelles suivantes :

- (i) conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I);

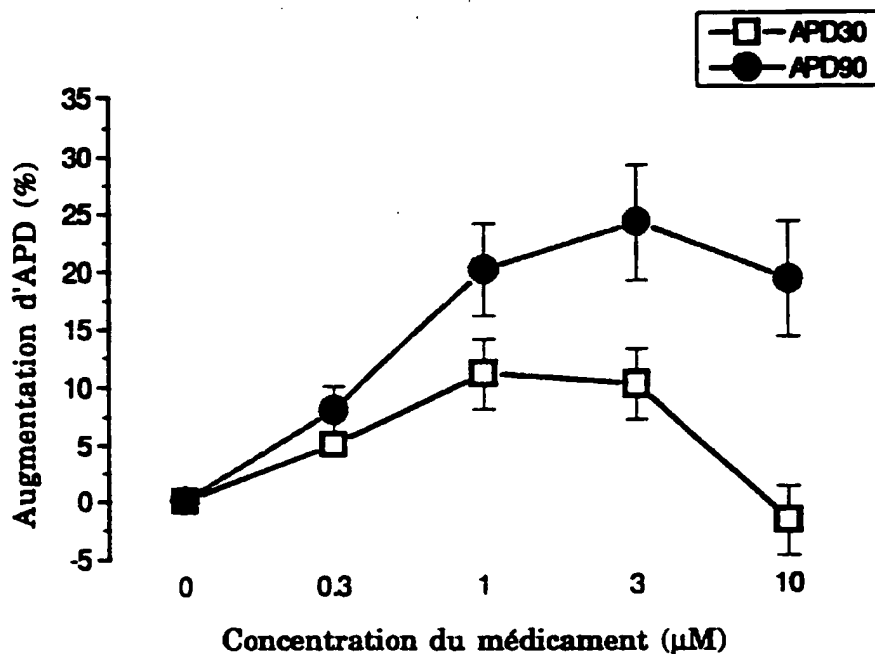
(ii) préparation d'un sel du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci.

3. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable du point de vue pharmaceutique pour ceux-ci.

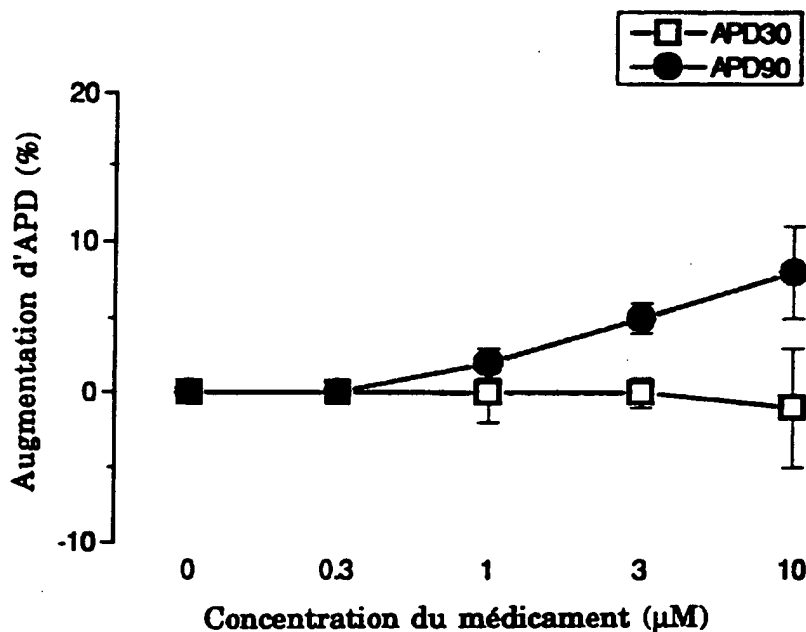
4. Composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles en tant que substance thérapeutique active.

5. Composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie.

1/2

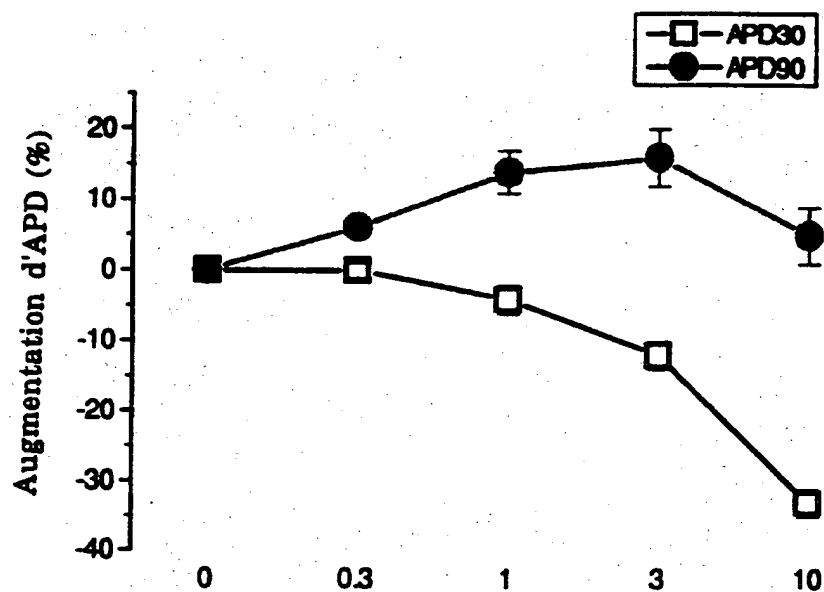


Effet du composé de l'exemple 1 sur la durée du potentiel d'action (APD) observé sur le muscle papillaire de cobaye. La durée du potentiel d'action est mesurée à 30% (APD30) et à 90% (APD 90) de repolarisation.



Effet du composé de l'exemple 2 sur la durée du potentiel d'action (APD) observé sur le muscle papillaire de cobaye. La durée du potentiel d'action est mesurée à 30% (APD30) et à 90% (APD 90) de repolarisation.

2/2



Concentration du médicament (μM)

Effet du composé de l'exemple 3 sur la durée du potentiel d'action (APD) observé sur le muscle papillaire de cobaye. La durée du potentiel d'action est mesurée à 30% (APD 30) et à 90% (APD 90) de repolarisation.